CORSO INTEGRATO DI GENETICA

a.a. 2011-2012

13/10/2011

Lezione 11

Analisi di linkage

Dott.ssa Elisabetta Trabetti

LINKAGE

Geni in loci vicini sullo stesso cromosoma - concatenati

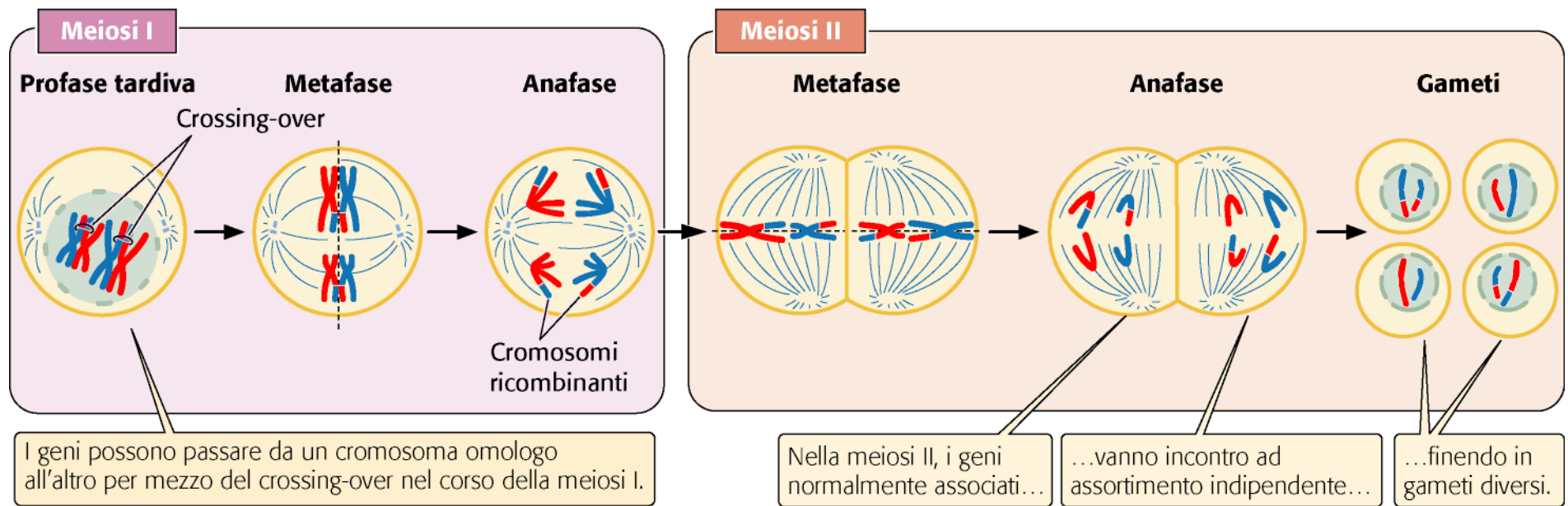
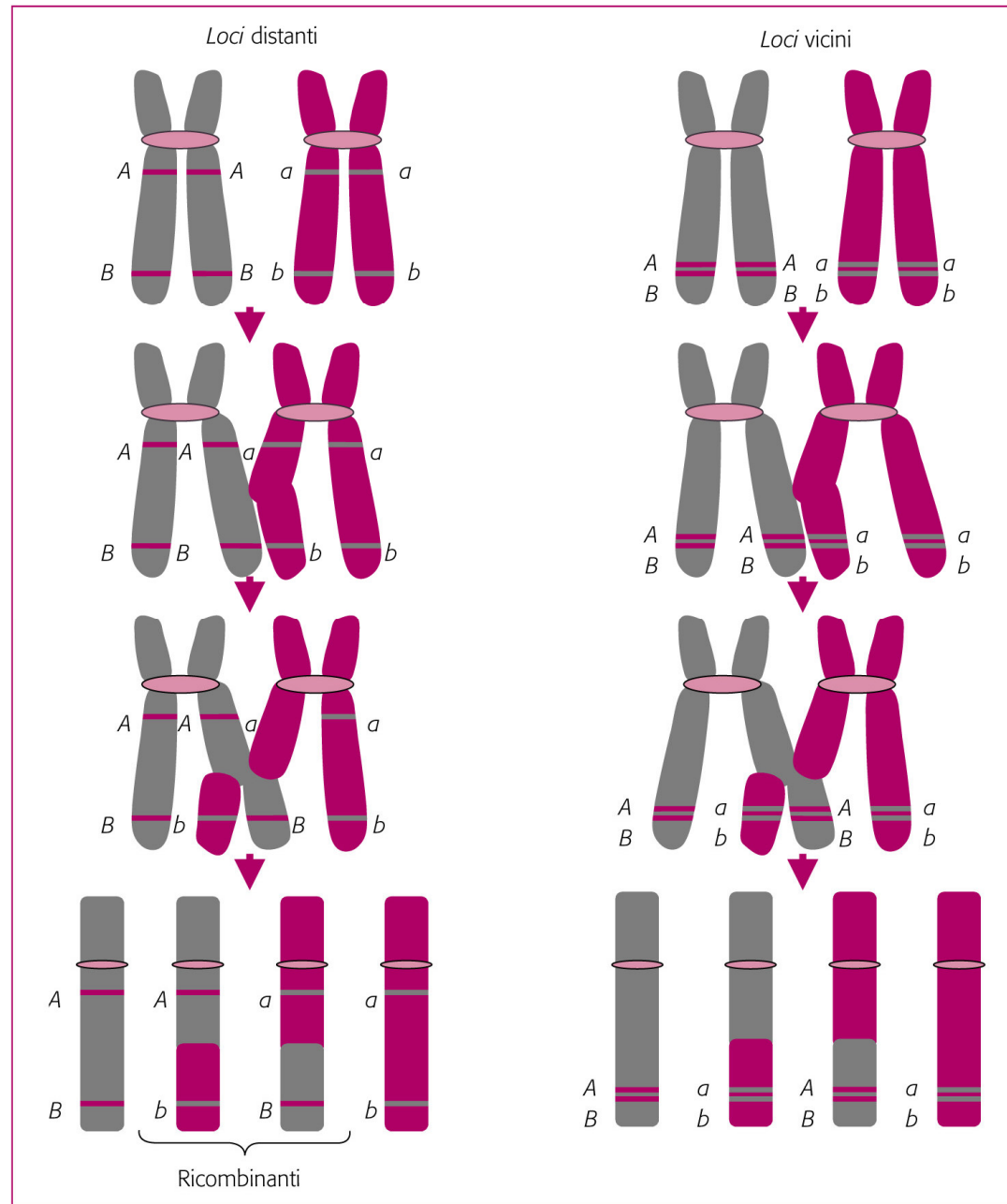
Tendenza di loci (geni e/o marcatori) vicini su un singolo cromosoma ad essere trasmessi assieme, come una unità, attraverso la meiosi

[Genetica - B.A. Pierce. Zanichelli 2005]

Figura 8.3 A sinistra: se due *loci* sono distanti sul cromosoma un evento di crossing-over alla meiosi può separarli con la formazione di gameti ricombinanti. A destra: se due *loci* sono localizzati in stretta vicinanza sul cromosoma è difficile che intervengano eventi di crossing-over a separarli. (Modificata da Gelehrter TD, Collins FS, Ginsburg D. *Genetica Medica*, 2ª ed. italiana (a cura di G. Neri). Masson, Milano, 1999.)

Neri G, Genuardi M. Genetica umana e medica. Elsevier Masson, Milano, 2007

Frazione di ricombinazione, θ

Probabilità che avvenga un evento di ricombinazione tra due loci

$$\theta = \frac{\text{n° meiosi ricombinanti}}{\text{n° tot meiosi}} \qquad \frac{\text{n° soggetti ricombinanti}}{\text{n° tot figli}}$$

$\theta = 0$ ⟶ loci molto vicini *Associati*

$\theta = 0{,}5$ ⟶ loci molto lontani o su cromosomi diversi *Assor Ind*

θ = misura della distanza genetica

U di misura: centimorgan cM

= lunghezza genetica in cui 1% di ricombinazione (θ =0,01)

NB: distanza genetica non è strettamente proporzionale alla distanza fisica (lunghezza in nucleotidi)

MISURA DELLA DISTANZA GENETICA

Neri G, Genuardi M. Genetica umana e medica. Elsevier Masson, Milano, 2007

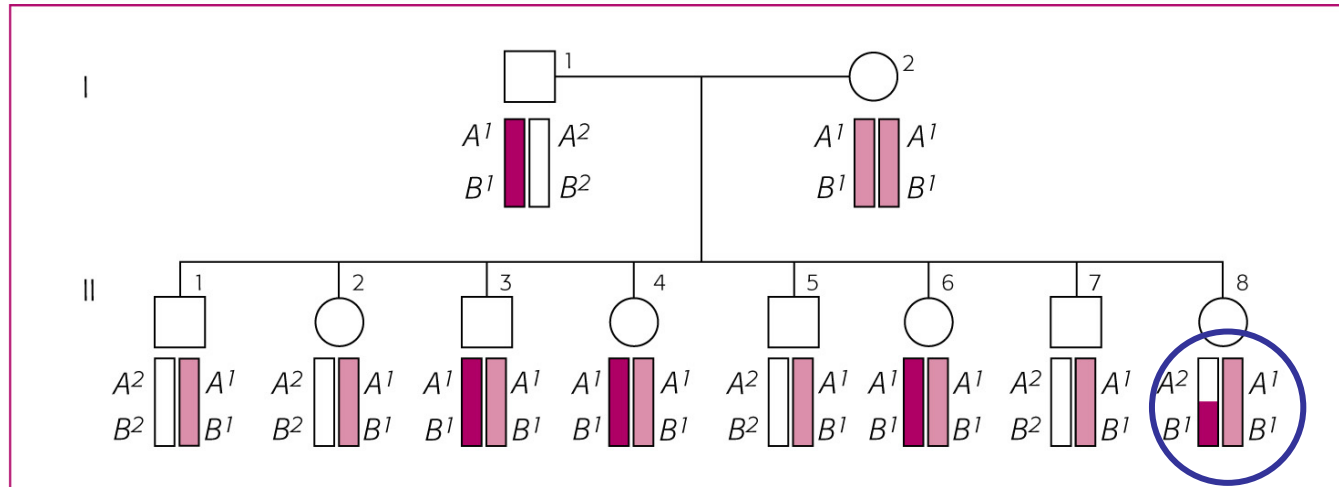



Figura 8.4 Per la spiegazione si veda il testo.

θ = n. figli ricombinanti/n. tot figli

= 1/8 = 0,125 = 12,5%

Distanza A-B = 12,5 cM

Analisi di linkage nell'uomo utilizzano i metodi basati sul calcolo della verosimiglianza o likelihood

Probabilità di un valore θ in relazione al numero di ricombinazioni osservate tra i loci

$$\text{LOD} = Z(\theta) = \frac{\text{Probabilità che i loci siano associati a un dato } \theta}{\text{Probabilità che i loci non siano in linkage } (\theta=0{,}5)}$$

Due loci sono in linkage per un θ se LOD score $\geq +3$ (1000:1)

No linkage se LOD score ≤ -2 (1:100)

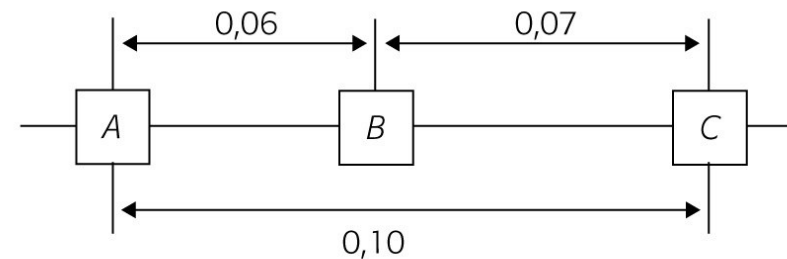
COSTRUZIONE DI MAPPE GENETICHE

Frazione di ricombinazione tra i loci:

A e B = 0,06

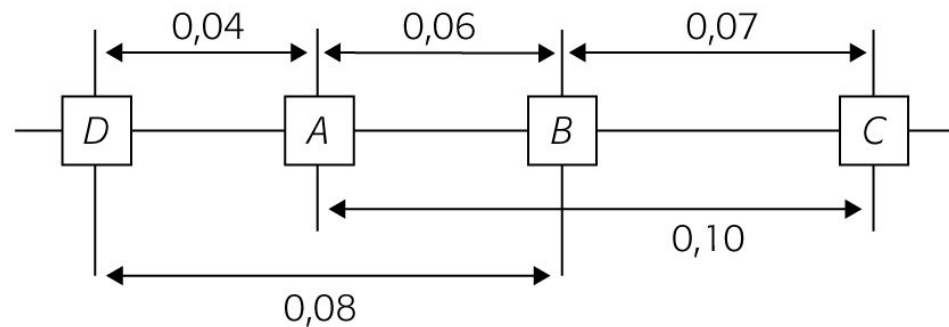
B e C = 0,07

A e C = 0,10

Ordine 3 loci sul chr

Neri G, Genuardi M. Genetica umana e medica. Elsevier Masson, Milano, 2007

Frazione di ricombinazione tra i loci:

A e D = 0,04

D e B = 0,08

Neri G, Genuardi M. Genetica umana e medica. Elsevier Masson, Milano, 2007

MAPPA GENETICA DEL CROMOSOMA 22

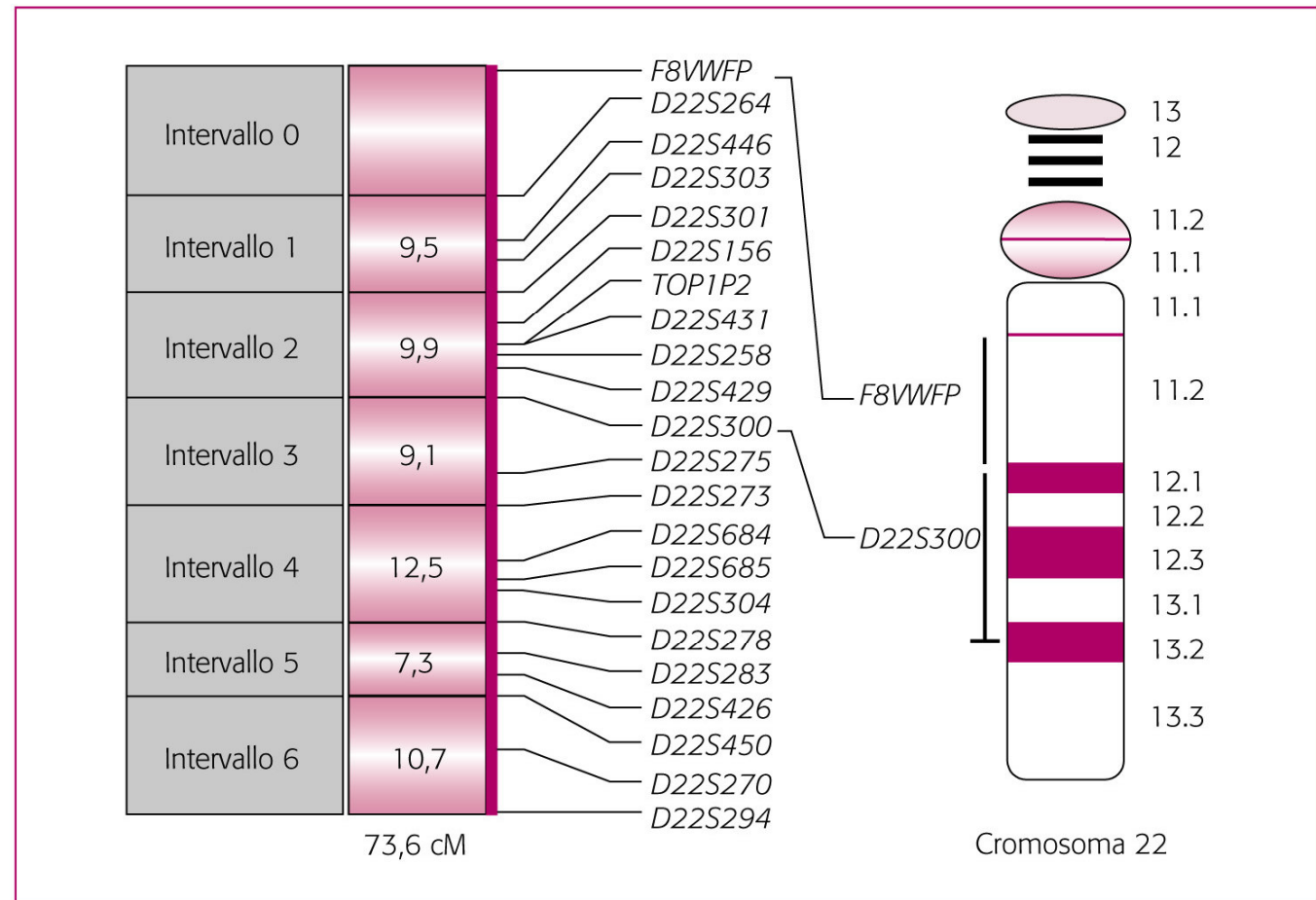



Figura 8.8 Mappa genetica del cromosoma 22.

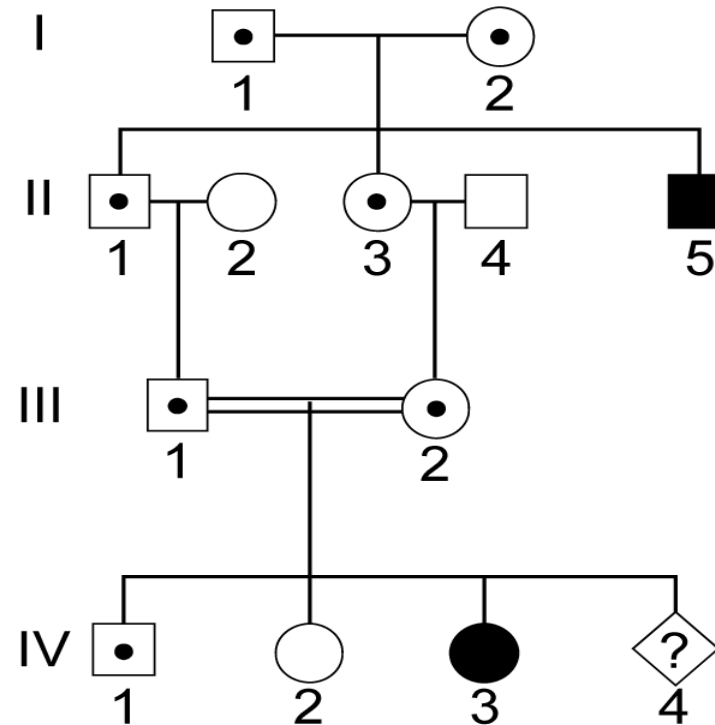
Neri G, Genuardi M. Genetica umana e medica. Elsevier Masson, Milano, 2007

ANALISI di LINKAGE: applicazioni

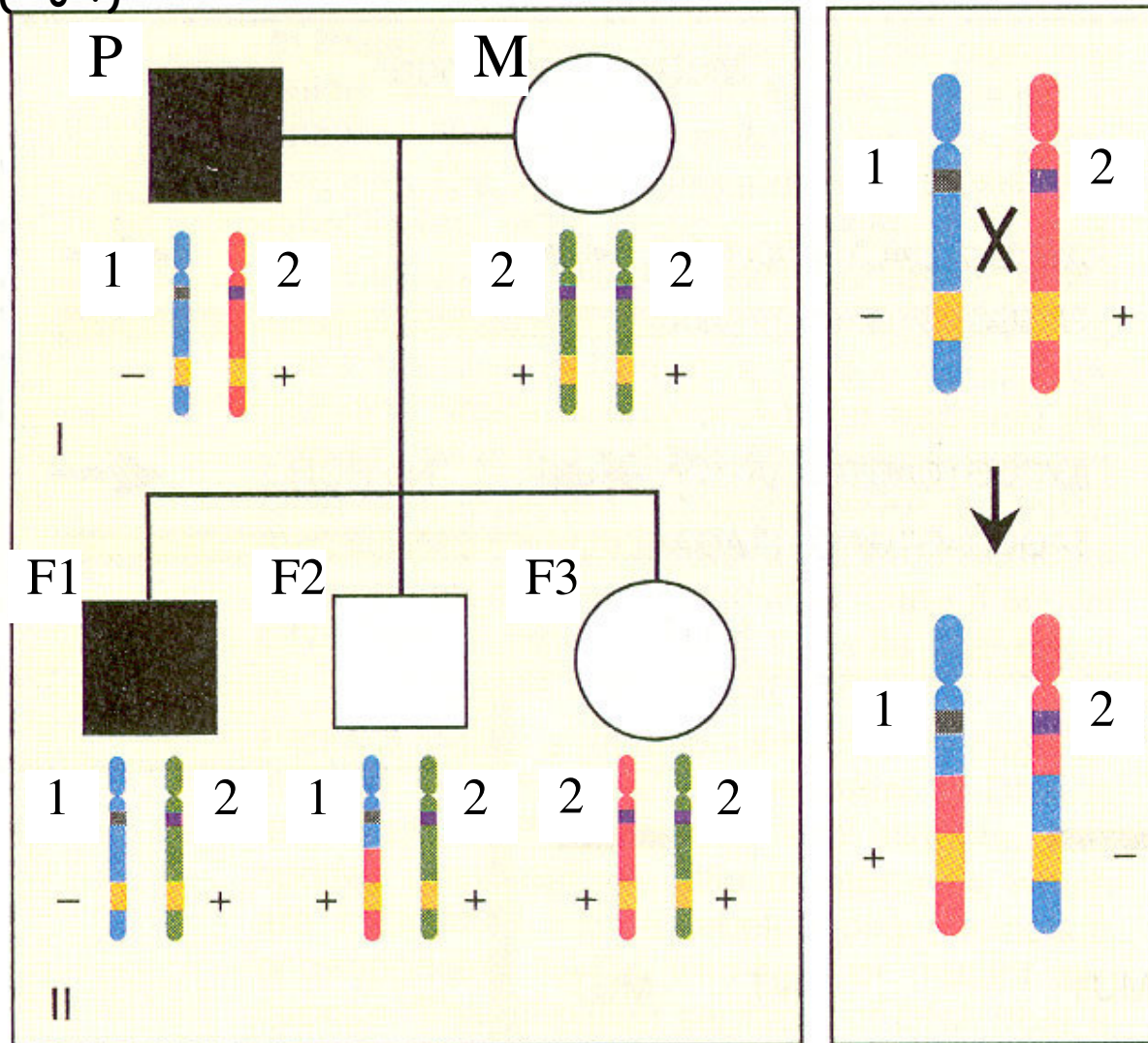
- **Mappaggio di geni malattia e di nuovi marcatori**

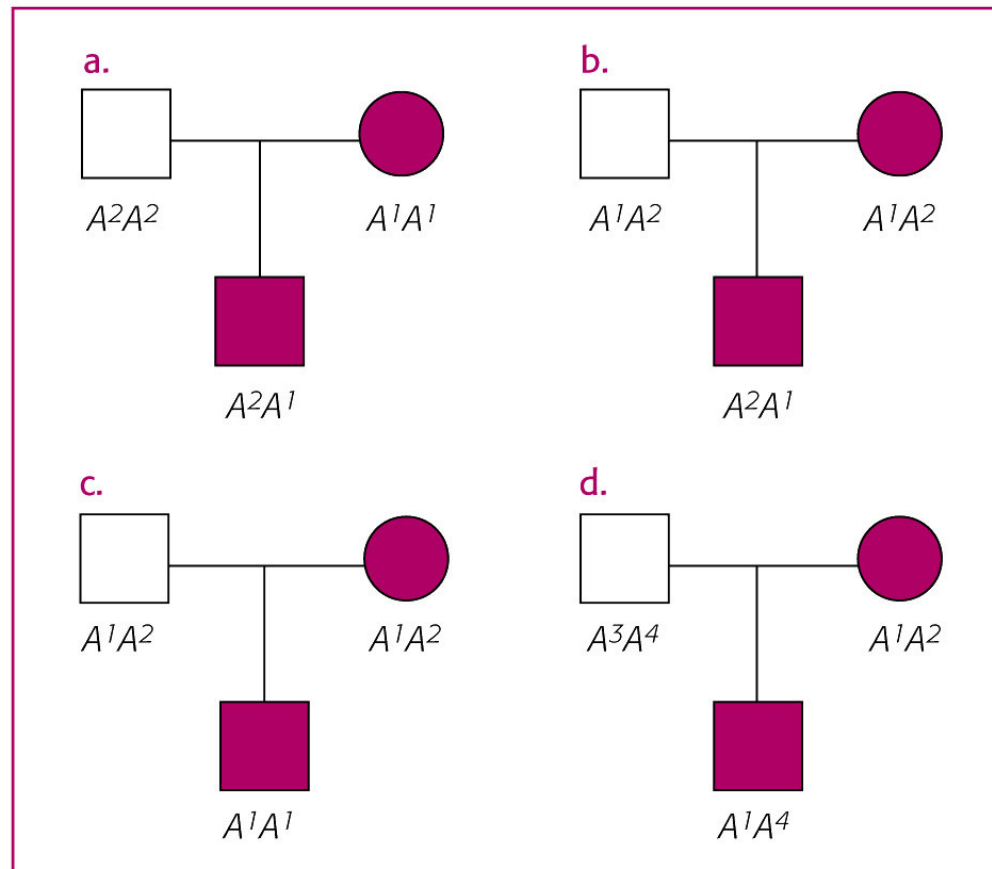
- Diagnosi indiretta di malattia - Deve essere nota la localizzazione cromosomica del gene

SIMBOLI USATI PER LA COSTRUZIONE DEI PEDIGREE

Il probando è l'individuo attraverso cui si è arrivati allo studio di quel pedigree, viene indicato con una freccia

Ogni individuo è identificato in modo non ambiguo da una coppia di numeri (un numero romano per la generazione ed uno arabo per i soggetti all'interno della stessa generazione – ordine di nascita)

LINKAGE - ricombinazione

2 loci
Locus marcatore (1 o 2)
Locus malattia (- o +)

Meiosi informative e non

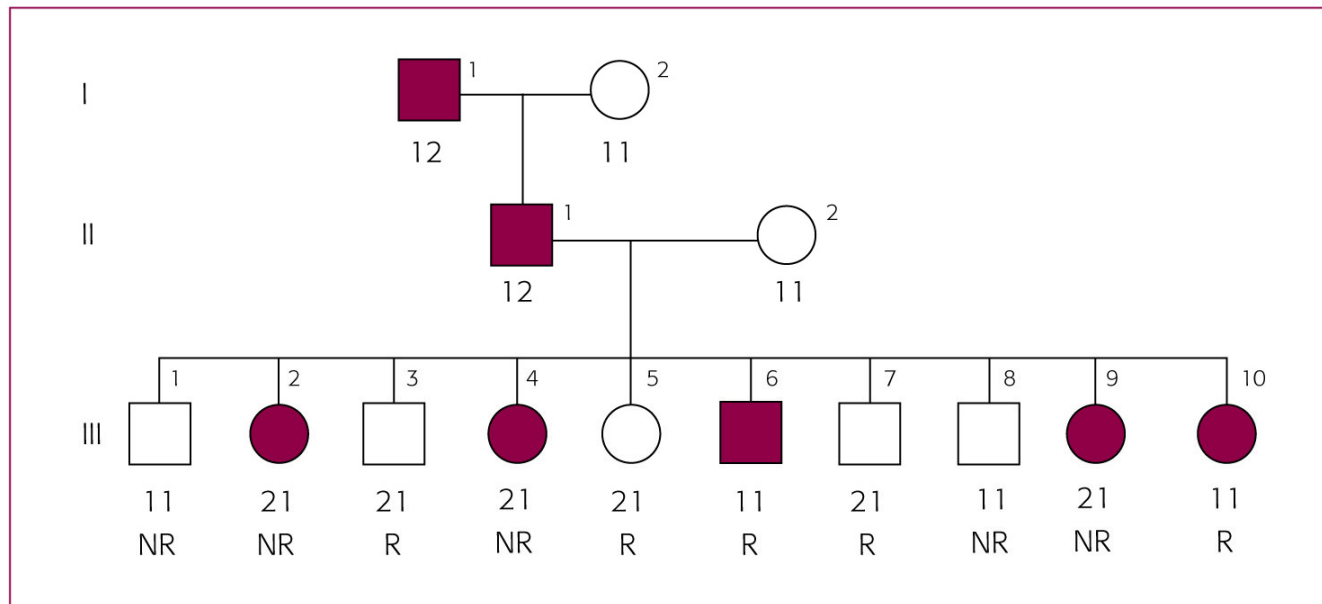
Neri G, Genuardi M. Genetica umana e medica. Elsevier Masson, Milano, 2007

AD

Locus marcatore A
Alleli 1 e 2

Meiosi informative = individuare i gameti ricombinanti e non

Determinazione della fase

Associazione degli *alleli al locus marcatore* con il *locus malattia*

Ipotesi: allele 2 associato malattia

Neri G, Genuardi M. Genetica umana e medica. Elsevier Masson, Milano, 2007

50% ricombinazione ⟶ Assortimento indipendente:

gene malattia NON è in linkage con il marcatore

REQUISITI

Famiglie *(numerose)*

Affetti

Marcatori genetici

altamente polimorfi
uniformemente distribuiti
facile individuazione e basso costo

(A) Distinguere i due cromosomi omologhi dei genitori – marcatore linked

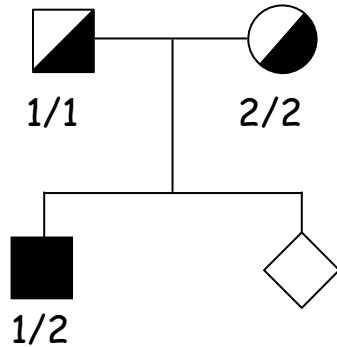
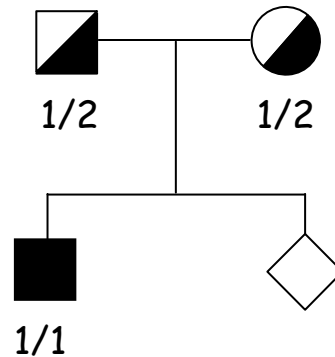
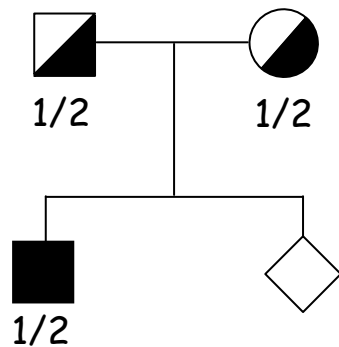
(B) Determinare la fase = cromosoma con allele patologico

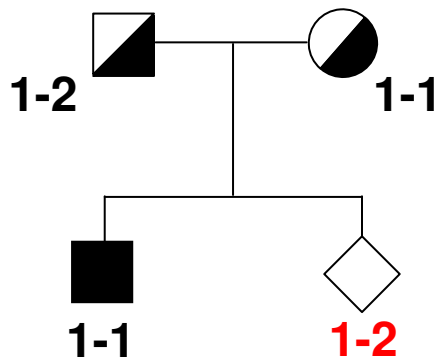
(C) Quale cromosoma e' stato trasmesso al probando

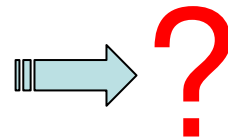
ANALISI di LINKAGE: applicazioni

- Mappaggio di geni malattia e di nuovi marcatori

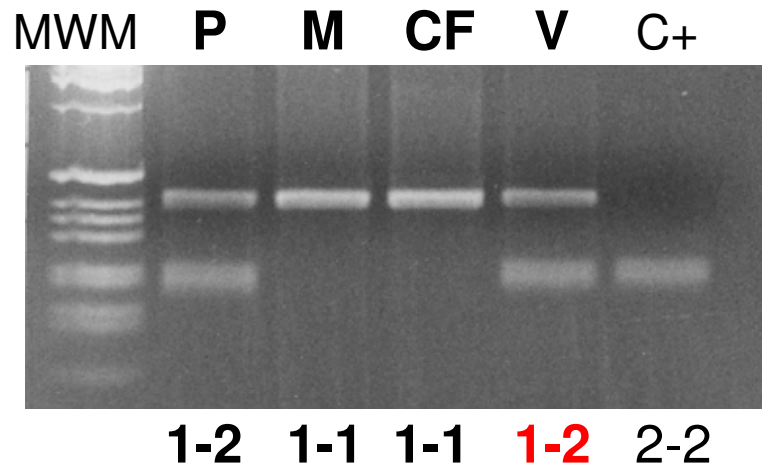
- **Diagnosi indiretta di malattia - Deve essere nota la localizzazione cromosomica del gene**

Informatività diagnostica di un marcatore nella analisi di linkage - AR

Diagnosi prenatale CF mediante analisi di Linkage

MetH: extragenico, ~1Mb

allele 2 p
allele **1** m: **?**

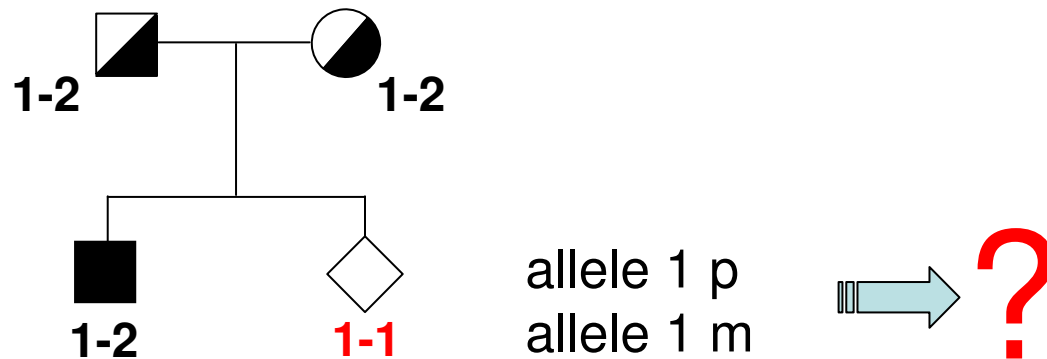
?

- **portatore (CF carrier)**

o

- **sano**

Diagnosi prenatale CF

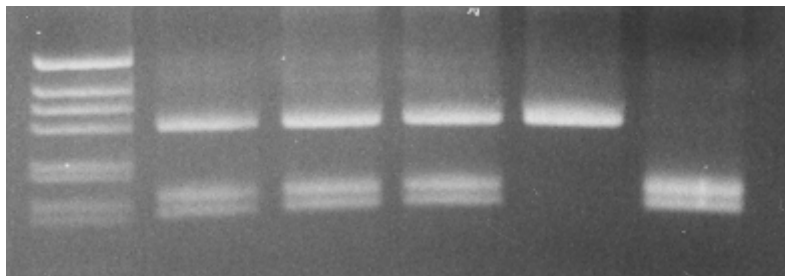
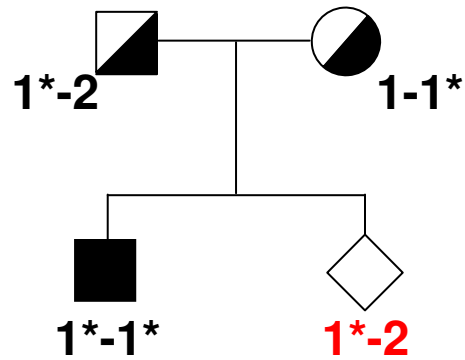
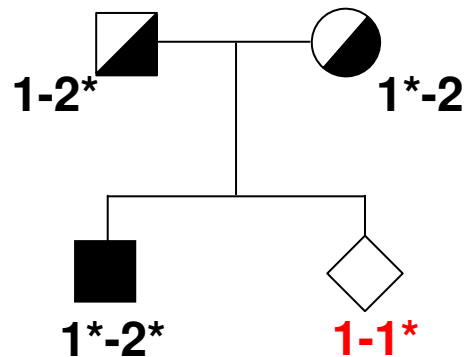
Xv-2c: extragenico, ~200 kb

allele 1 p
allele 1 m

?

Figlio affetto:

1*p e 2*m

oppure

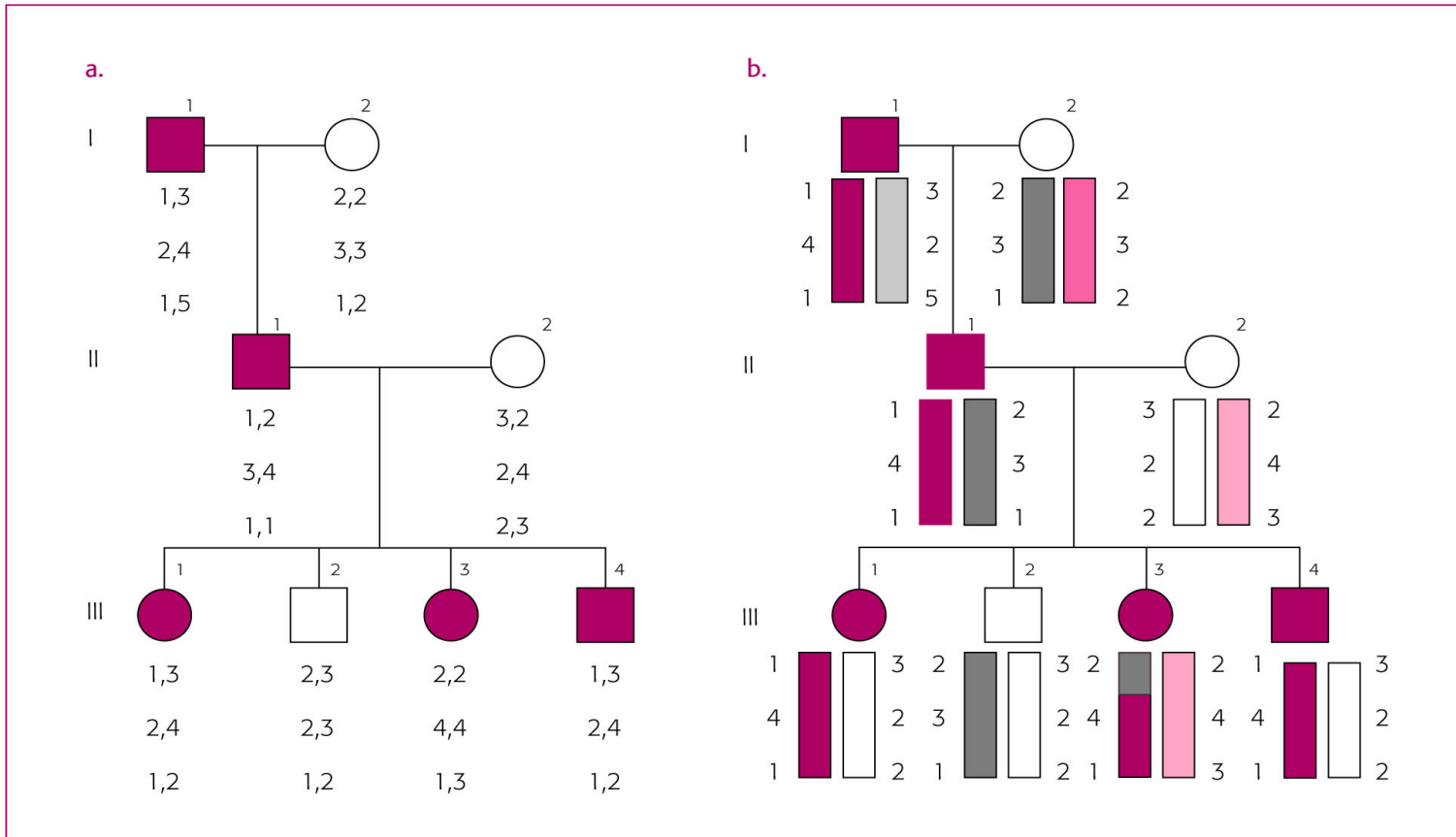
1*m e 2*p

Diagnosi prenatale CF

- sano o portatore

- portatore

MetH: sano o carrier
Xv-2c: carrier

Feto: carrier m causa CF

Fattori che determinano l'accuratezza diagnostica nella analisi di linkage

- Vicinanza del marcatore al gene – frequenza di ricombinazione
  FC: KM19 <<0.01, MetH e J3.11 =0.01
  DMD marcatori intragenici: 0.05
- Errori da non paternità biologica
- Errori di laboratorio
- Nuove mutazioni
- Eterogeneità genetica

Analisi di linkage e studio degli aplotipi

Il gamete con la combinazione 1-4-1 trasmesso assieme all'allele malattia da I-1 a II-1

Aplotipo = serie di alleli in loci associati su un cromosoma (pat o mat)

Neri G, Genuardi M. Genetica umana e medica. Elsevier Masson, Milano, 2007

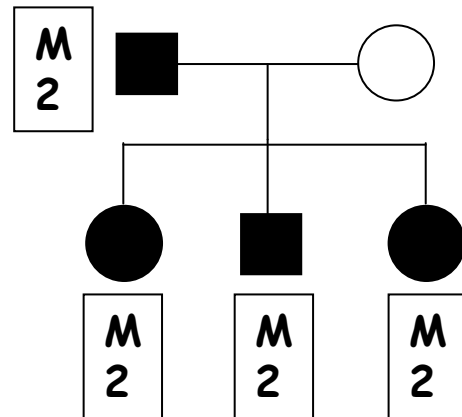
LINKAGE disequilibrium

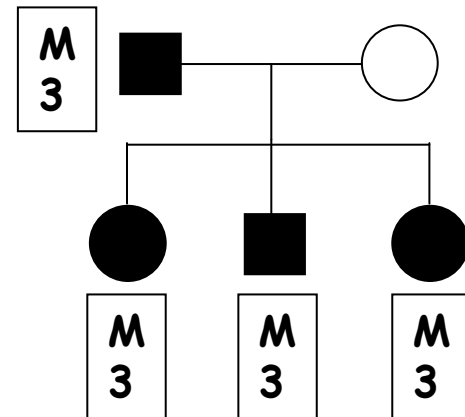
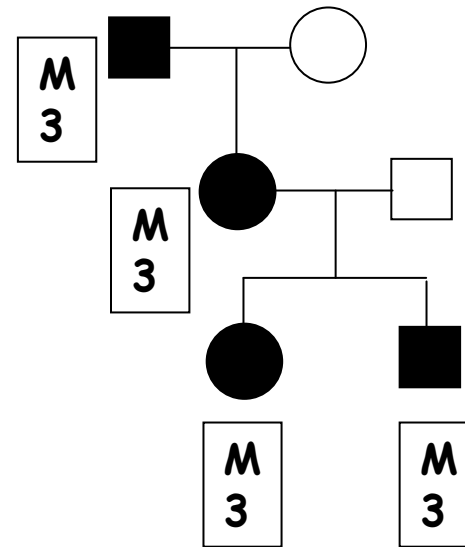
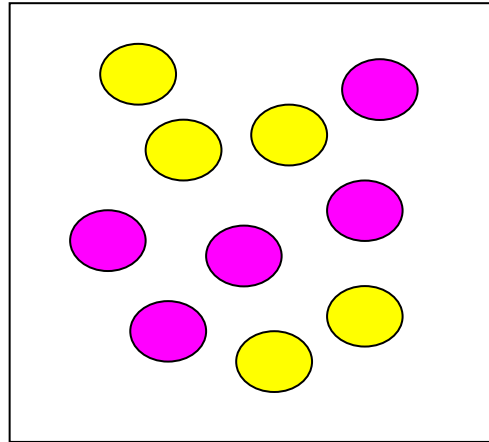
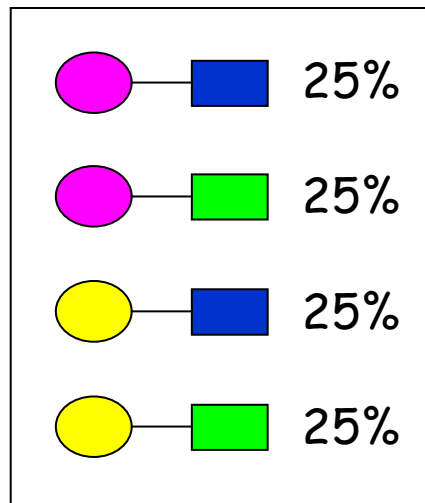
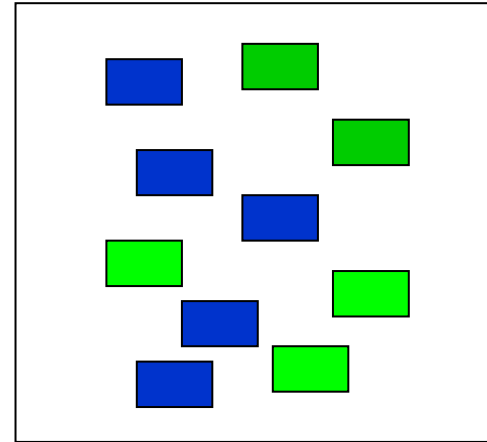
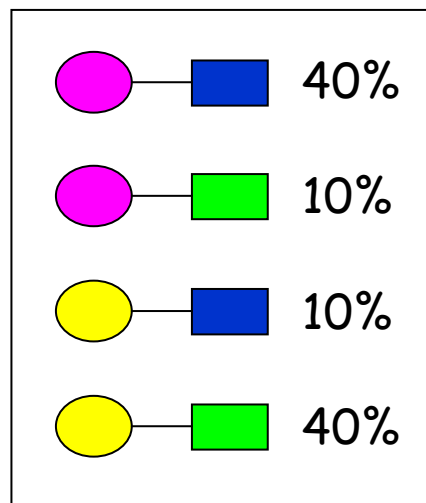
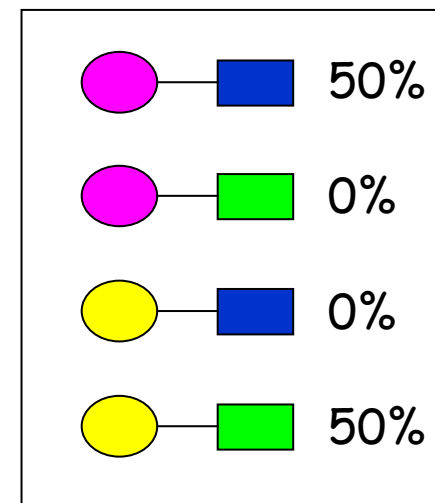
Specifica **combinazione di alleli** in fase a due o piu' loci linked che si verifica **più spesso** di quanto accadrebbe per puro caso

Associazione a livello di popolazione tra un particolare **allele marcatore** e una **malattia**

↓

In una popolazione molte persone non imparentate hanno ereditato un cromosoma con una patologia da un antenato comune

LINKAGE

LINKAGE DISEQUILIBRIUM

Locus "A"
alleli 1 e 2

Locus A
Locus B
25%
25%
25%
25%
40%
10%
10%
40%
50%
0%
0%
50%
Linkage equilibrium
Linkage disequilibrium parziale
Linkage disequilibrium completo

Linkage disequilibrium e FC